

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND

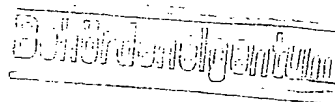


DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Off nlegungsschrift  
⑪ DE 3629925 A1

⑳ Aktenzeichen: P 36 29 925.1  
㉑ Anmeldetag: 3. 9. 86  
㉒ Offenlegungstag: 17. 12. 87

㉓ Int. Cl. 4:  
B01D 13/01  
B01D 13/04  
D01F 2/28  
A61M 1/34  
// C02F 1/44  
(C08J 5/18,  
C08L 1:10)



DE 3629925 A1

③0 Unionspriorität: ③2 ③3 ③1  
10.06.86 JP 134 035/86

⑦1 Anmelder:  
Toyo Boseki K.K., Osaka, JP

⑦4 Vertreter:  
Schönwald, K., Dr.-Ing.; von Kreisler, A.,  
Dipl.-Chem.; Fues, J., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Keller,  
J., Dipl.-Chem.; Selting, G., Dipl.-Ing.; Werner, H.,  
Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 5000 Köln

⑦2 Erfinder:  
Suzuki, Mitsuru; Yamamoto, Isamu; Ohno, Makoto,  
Otsu, Shiga, JP

⑤4 Celluloseester-Hohlfaser-Membran zur Plasma-Abtrennung

Eine Hohlfasermembran aus einem Celluloseester mit einer Membran-Dicke von nicht mehr als  $75 \mu\text{m}$ , einem Leervolumen ( $x$ , Vol.-%) der Membran und einer Ultrafiltrations-Geschwindigkeit ( $y$ ,  $\text{ml/m}^2 \cdot \text{h} \cdot 1,33 \text{ mbar}$ ), die die Bedingung der folgenden Formel erfüllen:

$$55x - 2500 \leq y \leq 48x + 600$$

worin  $x \geq 60$ ,  
und weiterhin mit einem  $\beta$ -Lipoprotein-Siebungs-Koeffizienten ( $sc$ ) von nicht weniger als 0,95 und vorzugsweise einem Änderungsverhältnis von nicht mehr als 2% in axialer Richtung und in radialer Richtung, wenn sie 20 min in Wasser von  $121^\circ\text{C}$  frei eingetaucht wird, ist gut geeignet für medizinische Verwendungsmöglichkeiten wie den Austausch von Plasma bei Patienten, das Sammeln von Plasma von gesunden Spendern, die Vorbehandlung von Plasma für das Sammeln und die Reinigung wertvoller, im Plasma enthaltener Stoffe.

DE 3629925 A1

## Patentansprüche

1. Hohlfasermembran aus Celluloseester zur Abtrennung von Plasma, umfassend eine Hohlfasermembran aus Cellulose mit einer Membran-Dicke von nicht mehr als  $75 \mu\text{m}$ , einem Leer-Volumen ( $x$ , Vol.-%) der Membran und eine Ultrafiltrations-Geschwindigkeit ( $y$ ,  $\text{ml/m}^2 \cdot \text{h} \cdot 1,33 \text{ mbar}$ ), die die Bedingung der folgenden Formel erfüllen:

$$55x - 2500 \leq y \leq 48x + 600,$$

worin  $x \geq 60$ ,

weiterhin mit einem  $\beta$ -Lipoprotein-Siebungs-Koeffizienten ( $sc$ ) von nicht weniger als 0,95 (—).

2. Hohlfasermembran nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie weiterhin ein Änderungsverhältnis von nicht mehr als 2% in axialer Richtung und in radialer Richtung aufweist, wenn sie 20 min in Wasser von  $121^\circ\text{C}$  in dem Zustand eingetaucht wird, in dem die beiden Enden freigemacht sind.

3. Verfahren zur Herstellung einer Hohlfasermembran aus Celluloseester zur Abtrennung von Plasma, umfassend das Extrudieren einer Spinnlösung, die 20 Gew.-% oder mehr eines Celluloseesters in einem aprotischen polaren Lösungsmittel mit einem Siedepunkt von  $150^\circ\text{C}$  oder darüber oder einem Nicht-Lösungsmittel enthält, durch eine Schlauchdüsenöffnung zusammen mit einer inneren Lösung und das Koagulieren der extrudierten Membran unter den folgenden Bedingungen:

$$0 < T_1 - T_2 \leq 40 (^\circ\text{C}),$$

worin  $T_1$  die Extrusionstemperatur und  $T_2$  die Temperatur des Koagulierbades bezeichnen, und einer Konzentration des Lösungsmittels oder Nicht-Lösungsmittels in dem Koagulierbad und in der inneren Lösung von  $\geq 50$  Gew.-%.

4. Verfahren zur Herstellung einer Hohlfasermembran nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Koagulierbad eine wäßrige Lösung des gleichen Lösungsmittels oder Nicht-Lösungsmittels enthält, das auch in der Spinnlösung verwendet wurde.

5. Verfahren zur Herstellung einer Hohlfasermembran nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die innere Lösung eine wäßrige Lösung des gleichen Lösungsmittels oder Nicht-Lösungsmittels ist, das auch in der Spinnlösung verwendet wurde.

6. Verfahren zur Herstellung einer Hohlfasermembran nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Hohlfasermembran nach dem Spinnen einer Wärmebehandlung bei  $80^\circ\text{C}$  oder darüber unterzogen wird.

7. Hohlfasermembran aus Celluloseester zur Abtrennung von Plasma, umfassend eine Hohlfasermembran aus Cellulose mit einer Struktur mit einer hohen Porengröße und einer mittleren Porengröße ( $p$ ) der in den Membran-Wandungen insgesamt verteilten Poren und einer Standardabweichung ( $\sigma$ ) dieser Verteilung, die die Bedingungen der nachstehenden Formeln erfüllen:

$$0,01 \mu\text{m} \leq p \leq 0,6 \mu\text{m}$$

$$\text{und } \sigma/p \leq 1,0.$$

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Celluloseester-Hohlfasermembran, die für die Abtrennung von Plasma aus Blut geeignet ist. Insbesondere betrifft sie eine Hohlfasermembran aus Celluloseester, die für die medizinische Verwendung geeignet ist, etwa den Plasma-Austausch bei Patienten, das Sammeln von Plasma von gesunden Spendern, die Vorbehandlung von Plasma für das Sammeln sowie die Reinigung wertvoller, im Plasma enthaltener Materialien und dergleichen.

Die Technologie der Abtrennung von Plasma aus Blut mittels einer Hohlfasermembran wurde zuerst für medizinische Zwecke entwickelt, jedoch erstreckt sich ihr Einsatz heute auch auf das Sammeln von Plasma von gesunden Spendern (Donorplasmapherese).

Das bedeutet, daß die Hohlfasermembran unter Erhaltung der breiten Membranfläche in bezug auf das Volumen kompakt gemacht werden kann und in einem Kreuzstrom-Filtrationssystem eingesetzt werden kann, und aus diesem Grunde findet sie weit verbreitete Anwendung, beispielsweise bei der Mikrofiltration, der Ultrafiltration, bei industriellen Verwendungszwecken wie der Entsalzung von Meerwasser oder Brackwasser und der Herstellung von ultrareinem Wasser und bei weiteren Anwendungen in der Medizin wie der Reinigung von Blut. Bei diesen Anwendungen besteht eine große Nachfrage nach einer für die Mikrofiltration geeigneten Membran, die nicht nur in der Industrie, etwa bei der Reinigung von Wasser auf dem Lebensmittel-Gebiet und der Sterilisierung von auf Flaschen abgefülltem Bier oder Wein, sondern auch auf medizinischem Gebiet, etwa für den Plasma-Austausch bei Patienten und für das Sammeln von Plasma, das nötig ist, um den erhöhten Bedarf an Blut-Produktion zu decken, verwendet wird.

Bei der Behandlung von Krankheiten wird Plasma aus dem Blut von Patienten unter Überwachung des Zustandes des Patienten abgetrennt, und dementsprechend wird eine hohe Trenngeschwindigkeit der Membran nicht immer benötigt, wohingegen hohe Permeabilität für Substanzen mit großem Molekulargewicht (z. B. Immunkomplexe) und eine beständige Plasma-Abtrennungsgeschwindigkeit (d. h., daß die Abtrennungsgeschwindigkeit über einen langen Zeitraum hinweg konstant ist) gefordert werden. Daneben ist es im Fall der Donorplasmapherese erforderlich, daß die Membran das Plasma innerhalb einer kurzen Zeitspanne beständig abzutrennen vermag, damit das Plasma von gesunden Spendern mit nur wenig Belastung und unter geringen Schmerzen gewonnen werden kann, und es ist weiter erforderlich, daß die Membran, wie im Fall der Behandlung

von Krankheiten, eine hohe Permeabilität für Substanzen mit großem Molekulargewicht besitzt. Das Hauptziel der Donorplasmapherese besteht darin, den Faktor VIII zu sammeln, der ein hohes Molekulargewicht besitzt und für die Behandlung von Blutern benötigt wird, und infolgedessen ist es von äußerster Wichtigkeit, daß die Membran eine hohe Permeabilität für den Faktor VIII besitzt.

In bezug auf für die Plasma-Abtrennung geeignete Membranen hat man viele Untersuchungen durchgeführt, jedoch sind die verfügbaren Membranen nicht zufriedenstellend unter dem Gesichtspunkt der Beständigkeit der Plasma-Abtrennungsgeschwindigkeit zur Behandlung von Krankheiten und auch für das Sammeln von Plasma, und sie sind weiterhin auch nicht befriedigend hinsichtlich der Permeabilität für Substanzen mit hohem Molekulargewicht (z. B. Faktor VIII, Immunkomplexe etc.).

Außerdem muß ein Plasma-Abtrennmodul mit eingebauter Plasma-Abtrenn-Membran sterilisiert werden. Die Sterilisierung wird üblicherweise durch Behandeln mit Ethylenoxid-Gas (EUG), Formalin oder gamma-Strahlung oder in einem Autoklaven durchgeführt, jedoch ist im Hinblick auf die Wirksamkeit ohne den Verbleib eines Rückstandes des Behandlungsmittels die Autoklaven-Sterilisierung günstig. Wenn jedoch ein Abtrennmodul mit einer eingebauten verfügbaren Membran aus einem Celluloseester in einem Autoklaven sterilisiert wird, wird die Membran wegen ihrer geringeren Wärmebeständigkeit deformiert, und die Membraneigenschaften können nicht erhalten bleiben.

Die Erfinder der vorliegenden Erfindung haben eingehende Untersuchungen mit dem Ziel einer verbesserten Membran für die Plasma-Abtrennung, die nicht die oben erwähnten Nachteile aufweist, angestellt und haben gefunden, daß durch den Einsatz einer Celluloseester-Hohlfaser mit einem spezifizierten Bereich der Membrandicke, einer spezifizierten Korrelation zwischen dem Leervolumen der Membran und der Ultrafiltrations-Geschwindigkeit, einem Siebungs-Koeffizienten des  $\beta$ -Lipoproteins und einem spezifizierten Verhältnis der thermischen Änderung die gewünschte Membran erhalten werden kann, die in einem Autoklaven sterilisiert werden kann und eine beständige Geschwindigkeit der Plasma-Abtrennung aufweist, die sie sowohl für die medizinische Behandlung als auch für das Sammeln von Plasma geeignet macht, und die weiterhin auch eine verbesserte Permeabilität für Substanzen mit hohem Molekulargewicht aufweist.

Ziel der vorliegenden Erfindung ist es, eine verbesserte Hohlfasermembran aus Celluloseester verfügbar zu machen, die für das Sammeln von Plasma geeignet ist. Ein anderes Ziel der vorliegenden Erfindung ist es, eine Hohlfasermembran verfügbar zu machen, die in einem Autoklaven sterilisiert werden kann und Substanzen mit hohem Molekulargewicht wie den Faktor VIII und Immunkomplexe durchzulassen vermag, wobei sie die hohe Plasma-Abtrennungsgeschwindigkeit über einen langen Zeitraum konstant hält. Diese Ziele und Vorteile der vorliegenden Erfindung werden für Fachleute aus der folgenden Beschreibung deutlich.

Die beigefügte Zeichnung Fig. 1 zeigt ein Fließdiagramm für die Messung des Siebungs-Koeffizienten von  $\beta$ -Lipoprotein, worin die Bezugswerte die folgenden Bedeutungen haben: 1:  $\beta$ -Lipoprotein-Lösung; 2: Pumpe zur Förderung einer Flüssigkeit; 3: Wärmeaustauscher; 4: Druck-Anzeigeelement; 5: Gefäß zur Aufbewahrung einer Flüssigkeit; 6: Modul; 7: Druck-Anzeigeelement; 8: Gefäß zur Aufbewahrung einer Flüssigkeit; 9: Schraubhahn; 10: Kochsalz-Lösung; 11: Pumpe zur Förderung einer Flüssigkeit; 12: Dreiwegehahn.

Die in der vorliegenden Erfindung eingesetzte Hohlfasermembran aus Cellulose hat eine Membran-Dicke von nicht mehr als 75  $\mu\text{m}$ , ein Leer-Volumen ( $x$ , Vol.-%) der Membran und eine Ultrafiltrations-Geschwindigkeit ( $y$ ,  $\text{ml}/\text{m}^2 \cdot h \cdot 1,33 \text{ mbar}$ ), die die Bedingung der folgenden Formel erfüllen:

$$55x - 2500 \leq y \leq 48x + 600,$$

worin  $x \geq 60$ ,

weiterhin einen  $\beta$ -Lipoprotein-Siebungs-Koeffizienten ( $sc$ ) von nicht weniger als 0,95 (—), und sie weist weiterhin ein Änderungsverhältnis von nicht mehr als 2% in axialer Richtung und in radialer Richtung auf, wenn sie 20 min in Wasser von 121°C frei eingetaucht wird. Eine solche Hohlfasermembran kann in einem Autoklaven sterilisiert werden, ist in der Lage, die hohe Plasma-Abtrennungsgeschwindigkeit über einen langen Zeitraum hinweg konstant zu halten, und besitzt weiterhin eine verbesserte Permeabilität für Substanzen mit hohem Molekulargewicht wie Immunkomplexe und den Faktor VIII.

Wenn die Ultrafiltrations-Geschwindigkeit ( $y$ ) in der obigen Formel größer als "48  $x$  + 600" ist, werden die Poren der Hohlfasermembran während des Betriebs des Geräts durch Blut-Komponenten, insbesondere durch rote Blutkörperchen, verklebt, und die Plasma-Abtrennungsgeschwindigkeit nimmt im Laufe der Zeit in nachteiliger Weise ab. Wenn andererseits die Geschwindigkeit ( $y$ ) kleiner als "55  $x$  - 2500" ist, nimmt mit der Behandlungszeit die unerwünschte Verstopfung der Poren durch hochmolekulare Substanzen zu, und dadurch nimmt die Plasma-Abtrennungsgeschwindigkeit ebenfalls im Laufe der Zeit in nachteiliger Weise ab.

Daneben zeigt die Membran, wenn der  $\beta$ -Lipoprotein-Siebungs-Koeffizient ( $sc$ ) kleiner als 0,95 ist, eine unzureichende Permeabilität für die hochmolekularen Substanzen wie Immunkomplexe und den Faktor VIII, und aufgrunddessen ist die Membran für die medizinische Behandlung und für das Sammeln von Plasma nicht geeignet. Wenn die Membran eine Dicke von mehr als 75  $\mu\text{m}$  besitzt, wird darüber hinaus in der ersten Stufe der Behandlung eine unerwünschte Verstopfung der Poren ausgelöst, und dadurch wird die Plasma-Abtrennungsgeschwindigkeit in ungünstiger Weise auf einem niedrigen Niveau festgelegt.

Das Verhältnis der Änderung in axialer Richtung und in radialer Richtung wird so gesteuert, daß es weniger als 2% beträgt, wenn das Plasma-Abtrennungs-Modul mit der eingebauten Hohlfasermembran 20 min in Wasser von 121°C in dem Zustand eingetaucht wird, in dem die beiden Enden der Membran frei sind. Das bedeutet, daß die Membran in einem Autoklaven in dem Zustand sterilisiert werden kann, in dem die beiden Enden fixiert sind. Wenn das Verhältnis der Änderung größer als 2% ist, werden während der Sterilisierung in einem Autoklaven der innere Durchmesser in der axialen Richtung verteilt und weiterhin die Membran-Dicke in der radialen Richtung verteilt, und dadurch werden die Membran-Eigenschaften in nachteiliger Weise beeinträchtigt.

Zu geeigneten Celluloseestern, die zur Herstellung der Hohlfasermembran der vorliegenden Erfindung verwendet werden, zählen Cellulosediacetat, Cellulosetriacetat, Cellulosepropionat, Cellulosebutyrat, Celluloseacetatpropionat und dergleichen, die allein oder in Kombination aus zweien oder mehreren dieser Ester verwendet werden können.

- 5 Die Hohlfasermembran zur Plasma-Abtrennung gemäß der vorliegenden Erfindung kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Eine Spinnlösung wird hergestellt durch Lösen eines Polymers (d. h. eines Celluloseesters) in einem aprotischen polaren Lösungsmittel oder Vermischen desselben mit einem Nicht-Lösungsmittel mit einer Konzentration von 20 Gew.-% oder mehr. Die Spinnlösung und eine innere Lösung werden durch eine Schlauchdüsenöffnung und dann unter den nachstehend angegebenen Bedingungen koaguliert, sodaß die Porengröße der Membran gesteuert wird.

#### Koagulierungsbedingungen:

15  $0 < T_1 - T_2 \leq 40 (^{\circ}\text{C})$ ,

worin  $T_1$  die Extrusionstemperatur und  $T_2$  die Temperatur des Koagulierungsbades bezeichnen; die Konzentration des Lösungsmittels oder Nicht-Lösungsmittels in dem Koagulierungsbad und in der inneren Lösung ist > 50 Gew.-%.

- 20 Die Herstellung der Hohlfasermembran der Erfindung wird im Folgenden ausführlicher beschrieben.

#### Herstellung der Spinnlösung:

Das Polymer wird mit einer Polymer-Konzentration von 20 Gew.-% oder mehr in einem aprotischen polaren Lösungsmittel mit einem Siedepunkt von nicht weniger als  $150^{\circ}\text{C}$  gelöst oder mit einem Nicht-Lösungsmittel vermischt. Zu den aprotischen polaren Lösungsmitteln zählen N-Methylpyrrolidon (Sdp.  $202^{\circ}\text{C}$ ), Dimethylformamid (Sdp.  $153^{\circ}\text{C}$ ), Dimethylacetamid (Sdp.  $164^{\circ}\text{C}$ ), Dimethylsulfoxid (Sdp.  $189^{\circ}\text{C}$ ) und dergleichen, und zu den Nicht-Lösungsmitteln zählen mehrwertige Alkohole, die in Wasser löslich sind, wie Ethylenglycol, Triethylenglycol, Polyethylenglycol, Glycerin, Polypropylenglycol etc., Alkohole wie Methanol, Ethanol etc. sowie Wasser, jedoch nicht nur diese.

#### Schritt des Extrudierens und Koagulierens:

Die wie oben hergestellte Spinnlösung wird dem Entschäumen, der Wärmebehandlung und der Filtration unterworfen und dann durch eine Schlauchdüsenöffnung extrudiert. Während der Extrusion ist es wichtig, gleichzeitig eine innere Lösung in das innere hohle Zentrum der Faser einzuführen. Die innere Lösung ist eine wasserlösliche Koagulationsflüssigkeit, die gewöhnlich eine wäßrige Lösung des oben genannten Lösungsmittels und Nicht-Lösungsmittels mit einer Konzentration des Lösungsmittels oder Nicht-Lösungsmittels von 50 Gew.-% oder mehr ist.

40 Nach der Extrusion werden die resultierenden Hohlfasern in einem eine wäßrige Lösung des oben genannten Lösungsmittels oder Nicht-Lösungsmittels enthaltenden Koagulierungsbad koaguliert. Bei der Koagulierung ist es ebenfalls wichtig, in gleicher Weise wie bei der inneren Lösung die Konzentration des Lösungsmittels oder Nicht-Lösungsmittels auf 50 Gew.-% oder mehr einzuregulieren.

Um der Membran die gewünschten Eigenschaften zu vermitteln, ist es ebenfalls wichtig, daß die Temperatur des Koagulierungsbades ( $T_2$ ) bei dem Schritt der Koagulierung und die Extrusionstemperatur des Schlauches in der Düsenöffnung ( $T_1$ ) so reguliert werden, daß sie die Bedingung  $0 < T_1 - T_2 \leq 40 (^{\circ}\text{C})$  erfüllen. Das heißt, daß dann, wenn keine Temperatur-Differenz " $T_1 - T_2$ " besteht, die Hohlfasern nicht ausreichend koaguliert werden können und dadurch die Membran-Poren gebildet werden können; wenn andererseits jedoch die Temperatur-Differenz " $T_1 - T_2$ " größer als  $40^{\circ}\text{C}$  ist, wird die Koagulationsrate bei der Porenbildung der Membran wie im Vorstehenden zu hoch, und dadurch können die gewünschten Membran-Eigenschaften nicht erhalten werden.

Die auf diese Weise gebildete Hohlfasermembran wird anschließend mit Wasser gewaschen und aufgewickelt. Die Hohlfasermembran wird weiterhin einer Wärmebehandlung bei  $80^{\circ}\text{C}$  oder darüber unterzogen, vorzugsweise der Behandlung unter den Bedingungen der Sterilisierung in einem Autoklaven, d. h. 30 min bei  $115^{\circ}\text{C}$ , 20 min bei  $121^{\circ}\text{C}$  oder 15 min bei  $126^{\circ}\text{C}$ .

55 Der Siebkoeffizient (sc) des  $\beta$ -Lipoproteins ( $\beta$ -Lipo) wird auf folgende Weise gemessen.

$\beta$ -Lipo (Cohn Fraction III-O, hergestellt von United States Biochemical Corporation, Cleveland, Ohio 44128, USA) wird in phosphat-gepufferter Kochsalzlösung mit einer Konzentration von 30 mg/dl gelöst, und die Lösung wird in folgender Weise eingesetzt.

Zuerst werden 42 zu testende Hohlfasermembranen gebündelt, und ihre beiden Enden werden mit Hilfe eines Klebstoffs fixiert, so daß die effektive Länge der Permeation 15 cm wird, woraus ein Modul so hergestellt wird, daß die obige Lösung durch jede Hohlfaser hindurchfließt. Das auf diese Weise hergestellte Modul wird angeordnet, wie dies in der beigefügten Fig. 1 dargestellt ist (Bezugszahl 6 in Fig. 1). Die Luft in den Hohlfasern wird mit einer Kochsalz-Lösung 10 mit Hilfe einer Pumpe 11 herausgespült. Nachdem die vollständige Entfernung der Luft sichergestellt ist, wird der Dreiwegehahn 12 umgeschaltet, und die  $\beta$ -Lipo-Lösung wird mit Hilfe einer Pumpe 2 eingespeist, um die Kochsalz-Lösung zu ersetzen. Unmittelbar nach dem Ersetzen wird der Innendruck mit einem Schraubhahn 9 so reguliert, daß der mittlere Druck zwischen den Druck-Anzeigeelementen 4 und 7 innerhalb von 5 min 67 mbar (50 mmHg) wird. Der Anfangspunkt für die Messung ist der Zeitpunkt, an dem die Druck-Regulierung abgeschlossen ist. Unter Aufrechterhaltung des Druckes bei 67 mbar

(50 mmHg) während einer Zeitspanne von 15 min wird das Filtrat von dem Modul 6 während 2 min gesammelt. Gleichzeitig werden von der dem Modul zuzuführenden Lösung und der durch das Modul hindurchgeleiteten Lösung am Einlaß bzw. Auslaß Proben genommen. Die Konzentrationen des  $\beta$ -Lipo in dem Filtrat, der Einlaß-Probeflösung und der Auslaß-Probeflösung werden durch Kolorimetrie gemessen, und die dabei erhaltenen Werte werden als 'a', 'b' bzw. 'c' bezeichnet. Der  $\beta$ -Lipoprotein-Siebungskoeffizient (sc) wird mit Hilfe dieser Werte a, b und c aus der folgenden Gleichung berechnet:

$$sc = 2a/(b + c),$$

Die Ultrafiltrationsgeschwindigkeit (y) kann durch Messung einer in der Zeiteinheit pro Druckeinheit und Flächeneinheit durchgeflossenen Wassermenge erhalten werden.

Die wie oben hergestellte Celluloseester-Hohlfasermembran hat, wie bereits im Vorstehenden erwähnt, ausgezeichnete Eigenschaften und auch die nachstehend speziell bezeichnete Membran-Struktur.

Das heißt, die Plasma-Abtrennungs-Membran der vorliegenden Erfindung besitzt eine Struktur mit einer hohen Porengröße und einer mittleren Porengröße (p) der in den Membran-Wandungen insgesamt verteilten Poren sowie einer Standardabweichung ( $\sigma$ ) dieser Verteilung, die die Bedingungen der nachstehenden Formeln erfüllen:

$$0,01 \mu\text{m} \leq p \leq 0,6 \mu\text{m}$$

$$\text{und } \sigma/p \leq 1,0.$$

Die Struktur der oberflächenaktiven Schicht kann mit einem Elektronenmikroskop beobachtet werden. Außerdem kann die Poren-Verteilung mittels einer herkömmlichen Quecksilber-Injektionsmethode gemessen werden. Das besagt, daß nach der Quecksilber-Injektionsmethode die Korrelation des Injektionsdrucks und der Menge des injizierten Quecksilbers erhalten werden kann, und weiterhin können die Porengröße aus dem Druck und die Zahl der Poren aus der Menge des injizierten Quecksilbers berechnet werden, und auch das Leervolumen der Membran kann aus der Menge des injizierten Quecksilbers berechnet werden.

Die vorliegende Erfindung wird durch die folgenden Beispiele erläutert, ist jedoch nicht auf diese beschränkt. In den Beispielen bezeichnet die Angabe "% Gew.-%, sofern nichts Anderes angegeben ist.

#### Beispiel 1

Cellulosetriacetat (25%), N-Methylpyrrolidon (52,5%) und Polyethylenglycol (Molekulargewicht 400, im Folgenden als "PEG 400" bezeichnet; 22,5%) werden zur Herstellung einer Spinnlösung miteinander vermischt. Die Lösung wird durch eine Schlauchdüsenöffnung zusammen mit einer inneren Lösung [einer wäßrigen Lösung von N-Methylpyrrolidon (49%) und PEG 400 (21%)] extrudiert und dann in ein Koagulierungsbad eingeführt, wobei die Extrusionstemperatur 85°C beträgt und die Temperatur des Koagulierungsbades 75°C beträgt. Das Koagulierungsbad enthält eine wäßrige Lösung von N-Methylpyrrolidon (45,5%) und PEG 400 (19,5%). Nach dem Waschen mit Wasser wird die Membran 20 min bei 121°C in der Wärme behandelt.

Die auf diese Weise erhaltene Hohlfasermembran hat die in Tabelle 1 aufgeführten Eigenschaften.

Tabelle 1

Ultrafiltrationsgeschwindigkeit (ml/m <sup>2</sup> · h · 1,33 mbar)	3020
Leervolumen (%)	65
Membran-Dicke (μm)	49
sc des $\beta$ -Lipo (—)	0,96
Anfangs-Plasma-Abtrennungs-Geschwindigkeit (ml/min · 1,33 mbar) *	1,33
sc von Faktor VIII ***	0,98
Plasma-Abtrennungs-Geschwindigkeit nach 30 min (ml/min · 1,33 mbar) **	1,17
sc von Faktor VIII ***	0,96

#### Anmerkungen:

- \* bezeichnet die Fließmenge des filtrierten Plasmas 5 min nach dem Beginn der Zufuhr von Blut [Hämatokrit (Ht) 40%] mit einer Fließgeschwindigkeit von 50 ml/min in einem Membranmodul mit einer Fläche von 0,25 m<sup>2</sup>.
- \*\* bezeichnet die Fließmenge des filtrierten Plasmas 30 min nach dem Beginn der Zufuhr von Blut [Ht 40%] mit einer Fließgeschwindigkeit von 50 ml/min in einem Membranmodul mit einer Fläche von 0,25 m<sup>2</sup>.
- \*\*\* Der Siebungs-Koeffizient (sc) wird bezeichnet durch das Verhältnis der Plasma-Konzentration in dem Ausgangsblut ( $c_m$ ) vor dem Durchgang durch die Membran zu der Plasma-Konzentration (c) im Filtrat, d. h.  $sc = c/c_m$ .

Daneben hat die im Vorstehenden erhaltene Membran ein thermisches Änderungsverhältnis (d. h. ein Verhältnis der Änderung nach 20 min freiem Eintauchen in Wasser von 121°C) wie es unten angegeben ist.

Änderungsverhältnis in axialer Richtung (%)	0,9
Änderungsverhältnis in radialer Richtung (%)	1,0

## Anmerkung:

Das Änderungsverhältnis wird in der Weise gemessen, daß eine Hohlfasermembran mit einer Länge ( $L$ ) und einer Membran-Dicke ( $d$ ) 20 min in Wasser von 121°C eingetaucht wird und danach die Länge ( $L'$ ) und die Dicke ( $d'$ ) der Membran der so behandelten Hohlfasermembran gemessen werden und die Änderungsverhältnisse nach den folgenden Formeln berechnet werden:

$$\text{Änderungsverhältnis in axialer Richtung (\%)} = \left[ \frac{L - L'}{L} \right] \times 100$$

$$\text{Änderungsverhältnis in Quer-Richtung (\%)} = \left[ \frac{d - d'}{d} \right] \times 100$$

## Beispiel 2

Beispiel 1 wird wiederholt mit der Abweichung, daß die Temperatur des Koagulierungsbad (75°C) auf 70°C geändert wird, und es wird eine Hohlfasermembran erhalten. Die Membran hat die in Tabelle 2 aufgeführten Eigenschaften.

Tabelle 2

Ultrafiltrationsgeschwindigkeit (ml/m <sup>2</sup> · h · 1,33 mbar)	1600
Leervolumen (%)	65
Membran-Dicke (µm)	65,4
sc des β-Lipo (—)	0,96
Anfangs-Plasma-Abtrennungs-Geschwindigkeit (ml/min · 1,33 mbar)	1,08
sc von Faktor VIII	0,97
Plasma-Abtrennungs-Geschwindigkeit nach 30 min (ml/min · 1,33 mbar)	1,01
sc von Faktor VIII	0,95

## Beispiel 3

Beispiel 1 wird wiederholt mit der Abweichung, daß die Konzentration des Cellulosetriacetats in der Spinnlösung (25%) auf 20% geändert wird, und es wird eine Hohlfasermembran erhalten. Die Membran hat die in Tabelle 3 aufgeführten Eigenschaften.

Tabelle 3

Ultrafiltrationsgeschwindigkeit (ml/m <sup>2</sup> · h · 1,33 mbar)	4000
Leervolumen (%)	76
Membran-Dicke (µm)	72,0
sc des β-Lipo (—)	0,95
Anfangs-Plasma-Abtrennungs-Geschwindigkeit (ml/min · 1,33 mbar)	1,58
sc von Faktor VIII	0,93
Plasma-Abtrennungs-Geschwindigkeit nach 30 min (ml/min · 1,33 mbar)	1,41
sc von Faktor VIII	0,90

## Beispiel 4

Beispiel 3 wird wiederholt mit der Abweichung, daß die Temperatur des Koagulierungsbad (75°C) auf 65°C geändert wird, und es wird eine Hohlfasermembran erhalten. Die Membran hat die in Tabelle 4 aufgeführten Eigenschaften.

Tabelle 4

Ultrafiltrationsgeschwindigkeit (ml/m <sup>2</sup> · h · 1,33 mbar)	2100
Leervolumen (%)	76
Membran-Dicke (µm)	70
sc des β-Lipo (—)	0,95
Anfangs-Plasma-Abtrennungs-Geschwindigkeit (ml/min · 1,33 mbar)	1,21
sc von Faktor VIII	0,92
Plasma-Abtrennungs-Geschwindigkeit nach 30 min (ml/min · 1,33 mbar)	1,11
sc von Faktor VIII	0,92

## Bezugsbeispiel 1

Beispiel 1 wird wiederholt mit der Abweichung, daß die Temperatur des Koagulierungsbades (75°C) auf 40°C geändert wird, und es wird eine Hohlfasermembran erhalten. Die Membran hat die in Tabelle 5 aufgeführten Eigenschaften.

Tabelle 5

Ultrafiltrationsgeschwindigkeit (ml/m <sup>2</sup> · h · 1,33 mbar)	1020
Leervolumen (%)	67
Membran-Dicke (µm)	56
sc des β-Lipo (—)	0,72
Anfangs-Plasma-Abtrennungs-Geschwindigkeit (ml/min · 1,33 mbar)	1,12
sc von Faktor VIII	0,61
Plasma-Abtrennungs-Geschwindigkeit nach 30 min (ml/min · 1,33 mbar)	0,58
sc von Faktor VIII	0,40

Wie aus den vorstehenden Ergebnissen hervorgeht, zeigt die in Bezugsbeispiel 1 erhaltene Membran eine schlechtere Plasma-Abtrennungs-Geschwindigkeit als das Produkt der vorliegenden Erfindung; das heißt, daß die Plasma-Abtrennungs-Geschwindigkeit im Laufe der Zeit abnimmt.

## Bezugsbeispiele 2 bis 6

Hohlfasermembranen werden unter den in Tabelle 6 angegebenen Bedingungen hergestellt, und die Eigenschaften der Membranen sind ebenfalls in der Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6

Bezugs- beispiel	Herstellungs- bedingungen	y	x	Dicke der Membran ( $\mu\text{m}$ )	sc von $\beta$ -Lipo	PAG* zu Anfang	sc von Faktor VIII	PAG* nach 30 min
2	Die Temperatur des Koagulierungsbad es wird um weitere 20°C gegenüber Beispiel 4 gesenkt	1650	78	72,5	0,96	0,52	0,90	0,30
3	Die Dicke der Membran wird auf 80,3 $\mu\text{m}$ festgesetzt	3600	65	80,3	0,95	0,40	0,92	0,38
4	Die Dicke der Membran wird auf 85 $\mu\text{m}$ festgesetzt	2150	78	85	0,96	0,41	0,92	0,37
5	Die Zusammensetz. d. Koagul.-Bades aus Beispiel 1 wird wie folgt geändert: N-Methylpyrrolidon/ PEG 400 = 25 %/20 %	3650	65	64,9	0,86	0,52	0,79	0,47
6	Die Zusammensetz. d. Koagul.-Bades aus Beispiel 4 wird wie folgt geändert: N-Methylpyrrolidon/ PEG 400 = 25 %/15 %	2200	78	72,1	0,81	0,53	0,77	0,49

\* Plasma-Abtrennungs-Geschwindigkeit.

## Beispiel 5

Cellulosetriacetat (26%), N-Methylpyrrolidon (51,8%) und PEG 400 (22,2%) werden zur Herstellung einer Spinnlösung miteinander vermischt. Die Lösung wird durch eine Schlauchdüsenöffnung zusammen mit einer inneren Lösung [einer wäßrigen Lösung von N-Methylpyrrolidon (49%) und PEG 400 (21%)] extrudiert und dann in ein Koagulierungsbad eingeführt, wobei die Extrusionstemperatur 85°C beträgt und die Temperatur des Koagulierungsbad es 70°C beträgt. Das Koagulierungsbad enthält eine wäßrige Lösung von N-Methylpyrrolidon (45%) und PEG 400 (19,3%). Nach dem Waschen mit Wasser wird die Membran 20 min bei 121°C in der Wärme behandelt.

Die auf diese Weise erhaltene Hohlfasermembran hat die folgende Membran-Struktur:

Oberflächenaktive Schicht: Granulare Struktur mit großer Porengröße.  
Struktur der Membranwand: Leervolumen; 65%; mittlere Porengröße: 0,1  $\mu\text{m}$ ; Standard-Abweichung ( $\sigma$ ): 0,05;  $\sigma/p$ -Wert: 0,5.

## Bezugsbeispiel 7

Beispiel 5 wird wiederholt mit der Abweichung, daß die Polymer-Konzentration 15% beträgt und die Temperatur des Koagulierungsbad es 40°C beträgt, und es wird eine Hohlfasermembran erhalten. Die Membran hat die folgende Membran-Struktur:

Oberflächenaktive Schicht: Keine granulare Struktur.  
Struktur der Membranwand: Leervolumen; 79%; mittlere Porengröße: 0,2  $\mu\text{m}$ ; Standard-Abweichung ( $\sigma$ ): 0,32;  $\sigma/p$ -Wert: 1,6.

## Experiment 1

Die in Beispiel 5 und in Bezugsbeispiel 7 hergestellten Hohlfasermembranen wurden einem Test in bezug auf das Sammeln von Plasma aus Blut unterzogen. Hierzu wurde Rinderblut durch die Membran hindurchgeschickt, und die Änderungen der Eigenschaften mit der Zeit wurden durch Überprüfung des Siebungs-Koeffizienten (sc) für Gesamt-Cholesterin an zwei Punkten 15 min und 30 min nach dem Beginn des Sammelns durch die Membran gemessen. Daneben wurde auch die Durchlässigkeit für Mikro-Teilchen durch Messung des Siebungs-Koeffizienten mit Hilfe von Dow Uniform Latex 380 Å bestimmt, um die Durchlässigkeit der Membran zu überprüfen.



Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Tabelle 7

Beispiel Nr.	Sammlung von Plasma aus Rinderblut (sc-Wert)		sc gemessen mit Uniform Latex 380 Å
	15 min	30 min	
Beispiel Nr. 5	0,95	0,94	0,89
Bezugs- beispiel Nr. 7	0,72	0,60	0,74

## Anmerkung:

Der Siebungs-Koeffizient (sc) wird bezeichnet durch das Verhältnis der Plasma-Konzentration in dem Ausgangsblut ( $c_{in}$ ) vor dem Durchgang durch die Membran zu der Plasma-Konzentration (c) im Filtrat, d. h.  $sc = c/c_{in}$ .

Wie aus den vorstehenden Test-Ergebnissen hervorgeht, zeigte die Hohlfasermembran der vorliegenden Erfindung keine Erniedrigung der Plasma-Abtrennungs-Geschwindigkeit mit fortschreitender Zeit, wohingegen andererseits diejenige des Bezugsbeispiels eine signifikante Erniedrigung der Plasma-Abtrennungs-Geschwindigkeit mit fortschreitender Zeit zeigte. Daneben zeigte die Membran gemäß der vorliegenden Erfindung eine höhere Permeabilität für Mikro-Teilchen als die Membran des Bezugsbeispiels. Die Hohlfasermembran des Bezugsbeispiels weist eine breite Verteilung der Poren auf der gesamten Membranfläche auf, und infolgedessen werden die Mikroteilchen innerhalb der Membran eingefangen, und dadurch wird die Permeabilität geringer.

Nummer:

36 29 925

Int. Cl. 4:

B 01 D 13/01

Anmeld tag:

3. September 1986

Offenlegungstag:

17. Dezember 1987

3629925

Fig. 1

